(19) Országkód:

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

(51) Int. Cl.6

210 817 A9

HU



(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00093

(22) A bejelentés napja: 1995. 03. 29.

(30) Elsőbbségi adatok:

335 888/911991. 11. 27. IP Prienties 215 613/921992. 07. 21. IP

C 07 D 477/00 A 61 K 31/40

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL Az alapul szolgáló szabadalom száma: 651 505 országkódja: AU Az eredeti oltalom kezdete: 1992, 11, 25.

(72) Feltalálók:

Nakagawa, Susumu, Ibaraki (JP) Murase, Satoshi, Ibaraki (JP) Fukatsu, Hiroshi, Ibaraki (JP) Kato, Shinji, Ibaraki (JP) Okamoto, Osamu, Ibaraki (JP) Mitomo, Ryuji, Ibaraki (JP) Yamada, Koji, Ibaraki (JP) Yamamoto, Katsumi, Ibaraki (JP) (73) Szabadalmas:

Banyu Pharmaceutical Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képviselő:

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

Aminoalkil-pirrolidinil-tiokarbapeném-származékok

Az átmeneti oltalom az 1-12. és 15-18. igénypontokra vonatkozik.

használunk. Ily módon 1,070 g (85,2%) cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR (CDCl₃) 5: 2,23–2,74 (3H, m); 3,06 (3H, s); 3,80 (3H, s); 4,12 (1H, m); 4,64 (1H, m); 5,32 (1H, m); 8,27 (1H, s).

60. referenciapélda

(2S,4R)-4-(terc-Butil-dimetil-sziloxi)-N-formil-prolin-metil-észter ((275) képletű vegyület)

3,46 g (20,0 mmol) (2S,4R)-1-formil-4-hidroxiprolin-metil-észter 10 ml N,N-dimetil-formamiddal és 20 ml metilén-dikloriddal készült oldatához nitrogénatmoszférában, jeges hűtés és keverés közben 3,20 g (21,2 mmol) (terc-butil)-klór-dimetil-szilánt és 1,47 g (21,6 mmol) imidazolt adunk. Az elegyet szobahómérsékleten 4 órán át keverjük, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél (Wakogel M C 300) oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként heptán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 5,54 g (96,3%) cím szerinti vegyületet kapunk. NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s); 0,85 (9H, s); 2,03-2,26

(2H, m); 3,43-3,76 (5H, m); 4,42-4,59 (2H, m); 8,23 (1H, s).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- (I) általános képletű vegyületek, a képletben
 R¹ hidrogénatom vagy metilcsoport,
- R² hidrogénatom vagy negatív töltés,
- R³ hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, kevés szénatomos alkoxicsoport, kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoport, aminocsoport, N-(kevés szénatomos)alkil-amino-csoport, N,N-di(kevés szénatomos)alkil-amino-csoport, kevés szénatomos alkanoil-amino-csoport, aroil-amino-csoport, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoport, szulfamoil-amino-csoport, cianocsoport, nitrocsoport, coORª általános kénletí csoport amelyben.

-COOR⁴ általános képletű csoport, amelyben R⁴ hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, vagy

-CONR⁵R⁶ általános képletű csoport, amelyben R⁵ és R⁶ azonos vagy különböző, és hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, vagy

R⁵ és R⁶ a közbezárt nitrogénatommal együtt heterogyűrűs csoportot, így aziridinil-, azetidinil-, pirrolidinil-, piperidil-, piperazinil-, 4-(kevés szénatomos)alkil-piperazinil- vagy morfolinilcsoportot képez:

A egyenes vagy elágazó szénláncú kevés szénatomos alkilénesoport:

X -NR⁷R⁸ általános képletű csoport, amelyben R⁷ és R⁸ azonos vagy különböző, és hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot jelent, 55 vagy

-N°R⁹R¹⁰R¹¹ altalános képletű csoport, amelyben R⁹, R¹⁰, R¹¹ azonos vagy különböző, és kevés szénatomos alkilcsoportot jelent,

azzal a megkötéssel, hogy amikor A egyenesláncú ke-

vés szénatomos alkiléncsopont, R³ jelentése hidrogénatomtól eltérő, vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy észtereik.

 Az I. igénypont szerinti, (I-a) általános képletű vegyületek, a képletben

R1 hidrogénatom vagy metilcsopon;

R2 hidrogénatom vagy negatív töltés;

R³a hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, kevés szénatomos alkoxicsoport, kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoport, aminocsoport, N-(kevés szénatomos)alkil-amino-csoport, kevés szénatomos alkanoil-amino-csoport, kevés szénatomos alkil-szulfonilamino-csoport, cianocsoport vagy karbamoilcsoport;

A egyenes vagy elágazó szénláncú kevés szénatomos

5 alkiléncsoport;

K –NR⁷R⁸ általános képletű csoport, amelyben R⁷ és R⁸ azonos vagy különböző, és hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, vagy –N*R⁹R¹⁰R¹¹ általános képletű csoport, amelyben

R⁹, R¹⁰ és R¹¹ azonos vagy különböző, és kevés szénatomos alkilcsoportot jelent,

azzal a megkötéssel, hogy amikor A egyenesláncú kevés szénatomos alkilcsoport, R^{3a} jelentése hidrogénatomtól eltérő, vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy észtereik.

 Az 1. igénypont szerinti, (I-b) általános képletű vegyületek, a képletben

R1 hidrogénatom vagy metilcsoport;

R² hidrogénatom vagy negatív töltés;

R³bhidrogénatom, hidroxilcsoport, aminocsoport, kevés szénatomos alkanoil-amino-csoport, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoport, cianocsoport vagy karbamoilcsoport;

A egyenes vagy elágazó szénláncú kevés szénatomos alkiléncsoport;

X -NR⁷R⁸ általános képletű csoport, amelyben R⁷ és R⁸ azonos vagy különböző, és hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport vagy

-N*R⁹R¹⁰R¹¹ általános képletű csoport, amelyben R⁹, R¹⁰ és R¹¹ azonos vagy különböző, és kevés szénatomos alkilcsoportot jelent,

azzal a megkötéssel, hogy ha A egyenesláncú kevés szénatomos alkiléncsoport, R³b hidrogénatomtól eltérő; vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy észtereik.

 4. Az I. igénypont szerinti, (I-c) általános képletű vegyületek, a képletben

R1 hidrogénatom vagy metilcsoport;

R2 hidrogénatom vagy negatív töltés;

R³ehalogénatom, kevés szénatomos alkoxicsoport, N-50 (kevés szénatomos)alkil-amino-csoport vagy kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoport;

A egyenes vagy elágazó szénláncú kevés szénatomos alkiléncsoport;

X -NR⁷R⁸ általános képletű csoport, amelyben R⁷ és R⁸ azonos vagy különböző. és hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, vagy -N*R⁹R¹⁰R¹¹ általános képletű csoport, amelyben R⁹. R¹⁰ és R¹¹ azonos vagy különböző, és kevés szénatomos alkilcsoportot jelent,

60 azzal a megkötéssel, hogy ha A egyenesláncú kevés

szénatomos alkiléncsoport, R³c hidrogénatomtól eltérő; vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy észtereik.

 Az I. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben A elágazóláncú kevés szénatomos alkiléncsoport.

6. Az I. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben R³ hidroxilcsoport.

Az I. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben A elágazó szénláncú kevés szénatomos alkiléncsoport és R³ hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy karbamoilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben A egyenesláncú kevés szénatomos alkiléncsoport, és R³ halogénatom, hidroxilcsoport, kevés szénatomos alkanoilcsoport, kevés szénatomos alkanoilcsoport, kevés szénatomos alkanoilcamino-csoport, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoport, cianocsoport vagy karbamoilcsoport.

9. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyek sztérikus konfigurációja (5R,6S,8R) vagy (1R,5S,6S,8R).

Az olyan 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R¹ metilcsoport.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül az alábbiak:

(5R,6S)-2-{(2S,4S)-2-[1-(amino-metil)-2-karba-moil-etil]-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(IR,5S,6S)-2-{(2S,4S)-2-{1-(amino-metil)-2-kar-bamoil-etil]-pirrolidin-4-il-tio]-6-{(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-2-karbamoil-etil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-2-karbamoil-etil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-l-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-acetamido-2-amino-etil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsay,

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-(1-acetamido-2-amino-etil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(SR,6S)-6-[(1R)-1-hídroxi-etil]-2-{(2S,4S)-2-[1-(metánszulfonil-amido)-2-amino-etil]-pirrolidin-4-il-tio}-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-2-((2S,4S)-2-[1-(metánszulfonil-amido)-2-amino-etil]pirrolidin-4-il-tio]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2S,4S)-2-(1-amino-1-ciano-metil)-pir-rolidin-4-il-tio}-6-{(1R)-1-hidroxi-etil}-1-karbapen-2-em-3-karbonsav.

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-amino-1-ciano-metil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-metil-propil)-pir- 55 rolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-metil-propil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3-amino-1-hidroxi-propil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3-amino-1-hidroxi-propil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1,3-diamino-propil)-pirroli-din-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav.

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1,3-diamino-propil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-amino-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbansay

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-amino-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-4-il-tio-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-4-il-tio-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2R,4S)-2-[2,2-dimetil-3-(metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-{(2R,4S)-2-[2,2-dimetil-3-(metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2S,4S)-2-{1-(amino-metil)-3-hidroxi-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-{(1R)-1-hidroxi-etil}-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-{(2S,4S)-2-{1-(amino-metil)-3-hidro-5 xi-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1metil-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2S,4S)-2-[(1R)-1-metoxi-3-(N-metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxietil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

0 (1R,5S,6S)-2-{(2S,4S)-2-{(1R)-1-metoxi-3-(N-metil-amino)-propil}-pirrolidin-4-il-tio}-6-{(1R)-1-hidro-xi-etil}-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav.

(5R,6S)-2-{(2S,4S)-2-{(1S)-1-hidroxi-3-(N-metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-{(1R)-1-hidroxi-6-til]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-{(2S,4S)-2-[(1S)-1-hidroxi-3-(N-metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2S,4S)-2-{(1R)-1-hidroxi-3-(N-metil-50 amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-{(1R)-1-hidroxietil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsay,

(1R,5S,6S)-2-{(2S,4S)-2-{(1R)-1-hidroxi-3-(N-metil-amino)-propil}-pirrolidin-4-il-tio}-6-{(1R)-1-hidroxi-etil}-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2S,4S)-2-{(1S)-1-hidroxi-2-(N-metil-amino)-etil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-{(1R)-1-hidroxi-etil}-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-{(2S,4S)-2-{(1S)-1-hidroxi-2-(N-metil-amino)-etil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-{(1R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2S,4S)-2-{(1R)-1-hidroxi-2-(N-metilamino)-etil]-pirrolidin-4-il-tio)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

1

(1R,5S,6S)-2-{(2S,4S)-2-[(1R)-1-hidroxi-2-(N-metil-amino)-etil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-2-[(2R,4S)-2-[2-(N-metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-1-karbapen-2-em-3-karbonsav.

(1R,5S,6S)-6-{(1R)-1-hidroxi-etil}-2-{(2R,4S)-2-[2-(N-metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-1-metil--karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-[2-[3-hidroxi-2-(N-metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-(2R,4S)-{2-{3-hidroxi-2-(N-metilamino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-2-metil-propil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-2-metil-propil)pirrolidin-4-il-tio]-6-{(1R)-1-hidroxi-etil}-1-metil-1karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-6-{(1R)-1-hidroxi-etil}-2-{(2R,4S)-2-[2metil-2-(N-metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-1karbapen-2-em-3-karbonsay.

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-2-{(2R,4S)-2-{2-metil-2-(N-metil-amino)-propil}-pirrolidin-4-il-tio}-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-3-metil-butil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-3-metil-butil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1karbapen-2-em-3-karbonsav.

(5R,6S)-2-{(2S,4S)-2-[1-(amino-metil)-3-hidroxipropil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-{(2S,4S)-2-[1-(amino-metil)-3-hidroxi-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-{(1R)-1-hidroxi-etil]-1metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2S,4S)-2-[1-(2-amino-etil)-3-hidroxipropil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-{(2S,4S)-2-[1-(2-amino-etil)-3-hidroxi-propil]-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-hidroxi-propil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-hidroxi-propil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-{(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsay.

(5R,6S)-2-{(2R,4S)-2-(2-acetoxi-3-amino-propil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-{(2R,4S)-2-(2-acetoxi-3-amino-propil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-{(1R)-1-hidroxi-etil}-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav.

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-propil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-{(IR)-1-hidroxi-etil}-1-karbapen-2-em-3-

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-propil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2R,4S)-2-{3-(N-metil-amino)-propil}pirrolidin-4-il-tio)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav

(1R,5S,6S)-2-{(2R,4S)-2-[3-(N-metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2R,4S)-2-[2-fluor-3-(N-metil-amino)propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1karbapen-2-em-3-karbonsav.

(1R,5S,6S)-2-{(2R,4S)-2-[2-fluor-3-(N-metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav.

(5R,6S)-2-{(2R,4S)-2-[1-metil-3-(N-metil-amino)propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-{(2R,4S)-2-[1-metil-3-(N-metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil}-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2R,4S)-2-[1-(amino-metil)-etil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-karbapen-2em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-{(2R,4S)-2-[1-(amino-metil)-etil]pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1karbapen-2-em-3-karbonsav,

(5R,6S)-2-{(2S,4S)-2-{(1R)-3-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-propil}-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1hidroxi-etil]-1-karbapen-2-em-3-karbonsav,

(1R,5S,6S)-2-{(2S,4S)-2-[(1R)-3-(N,N-dimetilamino)-1-hidroxi-propil]-pirrolidin-4-il-tio}-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-karbapen-2-em-3-karbonsav.

12. Az 1. igénypont szerinti (1R,5S,6S)-2-(2S,4S)-2-[(1R)-1-hidroxi-3-(N-metil-amino)-propil]-pirrolidin-4-il-tio-6-[(IR)-1-hidroxi-etil)]-1-metil-1-karbapen-2em-3-karbonsav.

13. (2S,4S)-4-Merkapto-2-[(1R)-1-hidroxi-3-(Nmetil-amino)-propil]-pirrolidin.

14. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, a képletben

RI hidrogénatom vagy metilcsoport,

R2 hidrogénatom vagy negatív töltés,

R3 hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, kevés szénatomos alkoxicsoport, kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoport, aminocsoport, N-(kevés szénatomos)alkil-amino-csoport, N,N-di(kevés szénatomos)alkil-amino-csoport, kevés szénatomos alkanoil-amino-csoport, aroil-amino-csoport, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoport, szulfamoil-amino-esoport, cianoesoport, nitroesoport, –COOR⁴ általános képletű csoport, amelyben

55 R4 hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, vagy

-CONR⁵R⁶ általános képletű csoport, amelyben R5 és R6 azonos vagy különböző, és hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, vagy

5

R⁵ és R⁶ a közbezárt nitrogénatommal együtt heterogyűrűs csoportot, így aziridinil-, azetidinil-, pirrolidinil-, piperidil-, piperazinil-, 4-(kevés szénatomos)alkil-piperazinil- vagy morfolinilcsoportot képez.

A egyenes vagy elágazó szénláncú kevés szénatomos alkiléncsoport;

X -NR⁷R⁸ általános képletű csoport, amelyben

R⁷ és R⁸ azonos vagy különböző, és hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot 10 jelent, vagy

-N°R°R¹®R¹¹ általános képletű csoport, amelyben R°, R¹¹0, R¹¹ azonos vagy különböző, és kevés szénatomos alkilcsoportot jelent,

azzal a megkötéssel, hogy amikor A egyenesláncú kevés szénatomos alkiléncsoport, R³ jelentése hidrogénatomtól eltérő.

vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy észtereik előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet, amelyben R1 hid- 20 rogénatom vagy metilcsoport, R12 hidrogénatom vagy hidroxi-védőcsoport, és R20 hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, vagy reakcióképes származékát egy (III) általános képletű vegyülettel, a képletben R13 hidrogénatom vagy imino-védőcsoport, R30 hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-csoport, amely védett is lehet, kevés szénatomos alkoxicsoport, kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoport, amino- vagy N-(kevés szénatomos)alkil-amino-csoport, kevés szénatomos alkanoil-amino-csoport, aroil-amino-csoport, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoport, szulfamoil-aminocsoport, amely védett is lehet, cianocsoport, nitrocsoport, -COOR⁴⁰ általános képletű csoport, amelyben R⁴⁰ hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport vagy karboxil-védőcsoport, vagy egy –CONR⁵⁰R⁶⁰ általános képletű csoport, amelyben R⁵⁰ és R⁶⁰ azonos vagy különböző, és hidrogénatomot, kevés szénatomos alkilcsoportot vagy amino- vagy imino-védőcsoportot jelent, vagy R^{50} és R^{60} a közbezárt nitrogénatommal heterogyűrűs csoportot, így aziridinil-, azetidinil-, pirrolidinil- vagy piperidilesoportot, piperazinilesoportot, amely lehet védett is, 4-kevés szénatomos alkil-piperazinil-csoportot és morfolinocsoportot képezhet, A egyenes vagy elágazó széniáncú kevés szénatomos alkiléncsoport, X1 -NR70R80 általános képletű csoport, amelyben R⁷⁰ és R⁸⁰ azonos vagy különböző, és hidrogénatomot, kevés szénatomos alkilcsoportot vagy amino- vagy imino-védőcsoportot jelent, vagy -N+R9R10R11 általános képletű csoport, amelyben R9, R¹⁰ és R¹¹ azonos vagy különböző, és kevés szénatomos alkilcsoportot jelent, azzal a megkötéssel, hogy amikor A egyenesláncú kevés szénatomos alkiléncso-port, R³⁰ jelentése hidrogénatomtól eltérő, reagáltatunk, így (IV) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R¹, R¹², R¹³, R²⁰, R³⁰, A és X¹ jelentése a fenti, és szükséges esetben a (IV) általános képletű

15. Antibakteriális szer, amely az (I) általános képletű vegyület, a képletben

R1 hidrogénatom vagy metilcsoport;

vegyületről a védőcsoportokat eltávolítjuk.

R2 hidrogénatom vagy negatív töltés;

R³ hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, kevés szénatomos alkoxicsoport, kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoport, aminocsoport, N-(kevés szénatomos)alkil-amino-csoport, N,N-di(kevés szénatomos)alkil-amino-csoport, kevés szénatomos alkanoil-amino-csoport, aroil-amino-csoport, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoport, szulfamoil-amino-csoport, cianocsoport, nitrocsoport, -COOR⁴ általános képletű csoport, amelyben

R4 hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkil-

csoport, vagy

-CONR⁵R⁶általános képletű csoport, amelyben R⁵ és R⁶ azonos vagy különböző, és hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, vagy R⁵ és R⁶ a közbezári nitrogénatommal együtt heterogyűrűs csoportot, így aziridinil-, azetidinil-, pirrolidinil-, piperidil-, piperazinil-, 4-(kevés szénatomos)alkil-piperazinil- vagy morfolinilcsoportot képez:

A egyenes vagy elágazó szénláncú kevés szénatomos alkiléncsoport:

X -NR⁷R⁸ általános képletű csoport, amelyben
 R⁷ és R⁸ azonos vagy különböző, és hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot jelent,

-N°R⁹R¹⁰R¹¹ általános képletű csoport, amelyben R⁹, R¹⁰, R¹¹ azonos vagy különböző, és kevés szénatomos akilcsoportot jelent,

azzal a megkötéssel, hogy amikor A egyenesláncú kevés szénatomos alkiléncsoport, R³ jelentése hidrogénatomtól eltérő,

vagy gyógyászatilag elfogadható sói vagy észterei hatásos mennyiségét és gyógyászatilag elfogadható hordozó- vagy hígítóanyagot tartalmaz.

 A 15. igénypont szerinti antibakteriális szer, amely pseudomonasok ellen hatásos.

 A 15. igénypont szerinti antibakteriális szer, amely meticillinre rezisztens Staphylococcus aureus fajokkal szemben hatásos.

18. A 15. igénypont szerinti antibakteriális szer, amely a 11. igénypont szerinti vegyület antibakteriálisan hatásos mennyiségét tartalmazza.

19. Eljárás baktériumfertőzések által okozott betegségek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelést igénylő egyénnek az (I) általános képletű vegyület, a képletben

R1 hidrogénatom vagy metilcsoport;

R² hidrogénatom vagy negatív töltés;

R³ hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, kevés szénatomos alkoxicsoport, kevés szénatomos alkanoil-oxi-csoport, aminocsoport, N-(kevés szénatomos)alkil-amino-csoport, NN-di(kevés szénatomos)alkil-amino-csoport, kevés szénatomos alkanoil-amino-csoport, aroil-amino-csoport, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoport, szulfamoil-amino-csoport, cianocsoport, nitrocsoport, -COOR⁴ általános képletű csoport, amelyben

R⁴ hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, vagy

- -CONR⁵R⁶ általános képletű csoport, amelyben R⁵ és R⁶ azonos vagy különböző, és hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, vagy R⁵ és R⁶ a közbezárt nitrogénatommal együtt heterogyűrűs csoportot, így aziridinil-, azetidinil-, piperidil-, piperazinil-, 4-(kevés szénatomos)alkilpiperazinil- vagy morfolinilcsoportot képez,
- A egyenes vagy elágazó széniáncú kevés szénatomos alkiléncsoport;

1

X -NR⁷R⁸ általános képletű csoport, amelyben R⁷ és R⁸ azonos vagy különböző, és hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy -N^{*}R⁹R¹⁰R¹¹ általános képletű csoport, amelyben R⁹, R¹⁰, R¹¹ azonos vagy különböző, és kevés szénatomos alkilcsoportot jelent, azzal a megkötéssel, hogy amikor A egyenesláncú kevés szénatomos alkiléncsoport, R³ jelentése hidrogénatomtól eltérő,

vagy gyógyászatilag elfogadható sói vagy észterei antibakteriálisan hatásos mennyiségét beadjuk.

- 20. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vegyületet pseudomonasok ellen használjuk.
- A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemez ve, hogy a vegyületet meticillinre rezisztens Staphylococcus aureus fajok ellen használjuk.
- 22. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelést igénylő egyénnek a 11. igénypont szerinti vegyület antibakteriálisan hatásos mennyiségét beadjuk.

HU 210 817 A9 Int. Cl.⁶: C 07 D 477/00

$$-s \xrightarrow{R^3}$$

$$A \xrightarrow{A}$$

$$(a)$$

$$\begin{array}{c|c}
 & R^{1} & R^{3} \\
 & & A \\
 & & NH
\end{array}$$

HO RI I A X
$$(1-a)$$

$$COOR^2$$

HO RI
$$R^3$$
C R^3 C R